

本文引用: 詹家仪, 杨媛媛, 詹家国, 陈向云, 李尧锋. 中药单体及复方通过调控 PI3K/Akt 信号通路防治心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(6): 1124-1132.

中药单体及复方通过调控 PI3K/Akt 信号通路防治 心肌缺血再灌注损伤的研究进展

詹家仪¹, 杨媛媛¹, 詹家国², 陈向云³, 李尧锋^{3*}

1. 重庆大学附属肿瘤医院, 重庆 400030; 2. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617;

3. 贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳 550025

[摘要] 再灌注治疗是急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的常用防治手段,但在改善供血的过程中可能诱发心率失常、心肌细胞凋亡等一系列损伤,即心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)。现代中医学家认为MIRI的基本病机是本虚标实,本虚以气虚、阳虚为主,标实多为痰浊、瘀血,通常以虚实夹杂者多见,治疗当以扶正祛邪兼顾。磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路在防治MIRI过程中对心肌细胞的存活和功能发挥具有重要作用。该通路参与介导细胞增殖、生长、存活等生理过程,又可调控心肌细胞凋亡、自噬、氧化应激和炎症反应等多种病理过程,此双向调节作用与中医学的“扶正祛邪”理论不谋而合。基于此,对中药防治MIRI与PI3K/Akt信号通路的关系进行综述,以期对MIRI的治疗和新药开发提供参考。

[关键词] 心肌缺血再灌注损伤;急性心肌梗死;磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路;中医药;综述

[中图分类号]R285.5

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.06.028

Research progress in preventing and treating myocardial ischemia-reperfusion injury through regulation of the PI3K/Akt signaling pathway by monomers and compound formulas of Chinese medicines

ZHAN Jiayi¹, YANG Yuanyuan¹, ZHAN Jiaguo², CHEN Xiangyun³, LI Yaofeng^{3*}

1. Cancer Hospital of Chongqing University, Chongqing 400030, China; 2. School of Graduate, Tianjin University of

Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. School of Basic Medicine, Guizhou University of Chinese Medicine,

Guiyang, Guizhou 550025, China

[Abstract] Reperfusion therapy is a common method for preventing and treating acute myocardial infarction (AMI), but it may induce a series of injuries such as arrhythmia and cardiomyocyte apoptosis in the process of improving blood supply, which is called myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI). Modern Chinese medicine practitioners believe that the basic pathogenesis of MIRI is deficiency in root and excess in manifestation, with qi deficiency and yang deficiency as the main causes of deficiency root, and phlegm-turbidity and blood stasis as the main causes of excess manifestation. The combination of deficiency and excess is commonly seen, and the treatment should focus on reinforcing healthy qi to eliminate pathogenic factors. The PI3K/Akt signaling pathway plays an important role in the survival and functional activities of cardiomyocytes during the prevention and treatment of MIRI. This pathway participates in mediating physiological processes such as cell proliferation, growth, and survival, and can also regulate various pathological processes such as myocardial cell apoptosis, autophagy, oxidative stress, and inflammatory response.

[收稿日期]2023-12-20

[基金项目]国家自然科学基金项目(82360965,81860873)。

[通信作者]* 李尧锋,男,博士,副教授,硕士研究生导师,E-mail:lyfengcoxy2010@163.com。

This bidirectional regulatory effect coincides with the theory of "reinforcing healthy qi to eliminate pathogenic factors" in Chinese medicine. Based on this, this paper reviews the relationship between Chinese medicine in preventing and treating MIRI and the PI3K/Akt signaling pathway, aiming to provide references for the treatment of MIRI and the development of new drugs.

[**Keywords**] myocardial ischemia-reperfusion injury; acute myocardial infarction; PI3K/Akt signaling pathway; Chinese medicine; review

据《中国心血管健康与疾病报告 2022 概要》显示,我国在心血管病救治方面取得长足进步,但心血管疾病仍然是导致我国城乡居民死亡的首要因素^[1]。其中急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是导致心血管疾病死亡最直接的诱因,也是全球发病率和死亡率最高的疾病^[2]。尽早采用经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)、冠状动脉旁路移植术等再灌注疗法以恢复心肌组织供血供氧,是挽救 AMI 的最有效手段。然而通过再灌注改善心肌供血的过程中常诱发心率失常、心肌细胞凋亡等进一步损伤,称为心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)。MIRI 的发病机制较为复杂,众多路径及病理生理过程与之相关,主要涉及心肌再灌注时氧化应激、线粒体功能障碍、钙超载、炎症反应、细胞凋亡、自噬和免疫反应等多个环节^[3-4]。磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)是一条促存活激酶信号通路,也是再灌注损伤挽救激酶(reperfusion injury salvage kinase, RISK)途径的关键信号通路^[5],可促使心肌组织在缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)期间抗氧化应激、炎症、凋亡和自噬等不良反应以及抑制线粒体功能障碍,对 MIRI 具有强大的心肌保护作用^[6]。

诸多研究表明,PI3K/Akt 信号通路参与中药防治 MIRI 的作用,是中医药防治 MIRI 的重要潜在靶点。深入探究 PI3K/Akt 信号通路在中医药防治 MIRI 中的作用和具体机制,具有重要的研究价值和临床意义。

1 PI3K/Akt 信号通路在 MIRI 中的作用

PI3K 是一个脂质激酶家族,同时具有丝氨酸/苏氨酸激酶和磷脂酰肌醇激酶的双重活性,其活化受 G 蛋白偶联受体、酪氨酸激酶和 Ras 超家族等上游分子的影响^[7]。Akt 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是 PI3K 下游的关键活性靶标,活化的 Akt 通过调节下游的多种效应器,引起 PI3K/Akt 信号通路的一系列级联反应^[8]。以往研究表明,PI3K/Akt 信号通路在 MIRI 病理发生发展过程中,涉及调控氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、自噬和能量代谢等多种生物学效应^[6]。糖原合成酶激酶-3 β (glycogen

synthase kinase-3 β , GSK-3 β)是 Akt 的重要下游靶标,参与调节细胞代谢、迁移、凋亡、扩散和炎症等多种生物活性。PI3K/Akt/GSK-3 β 可以通过抑制线粒体损伤诱导的心肌细胞凋亡^[9]、减轻炎症反应^[10]发挥防治 MIRI 的作用。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)参与调节细胞代谢、增殖和自噬机制,激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可抑制再灌注心肌细胞自噬^[11]、减轻炎症反应^[12],起到保护 MIRI 的作用。核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)在细胞的炎症反应、免疫应答等过程中起关键作用,激活 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路可抑制心肌细胞凋亡和炎症,从而减轻 MIRI^[13]。内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)广泛存在于血管内皮细胞和心肌细胞中,是调控内源性一氧化氮(NO)生成的关键因子。研究表明,PI3K/Akt/eNOS 信号通路可通过抗氧化应激、炎症反应和细胞凋亡对 MIRI 起保护作用^[14]。FoxO 是叉头框转录因子家族(forkhead box, Fox)的 O 亚族,在调节细胞生长代谢、氧化应激和细胞凋亡等方面发挥重要作用。FoxO 蛋白在心肌细胞缺氧状态下被活化,从而激活 PI3K/Akt/FoxO 信号通路,抑制心肌细胞凋亡^[15]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)参与机体对氧化应激的适应性反应,通过抑制心肌细胞活性氧的过量产生来稳定线粒体的结构和功能;激活 PI3K/Akt/HIF-1 α 信号通路可以抑制 MIRI 大鼠心肌细胞和 H9c2 细胞氧化应激和炎症反应,从而减少心肌细胞损伤^[16-17]。

2 中医药调控 PI3K/Akt 信号通路防治 MIRI 的中医基础理论浅谈

传统中医理论没有 MIRI 的概念,现代中医学将其归属于“心悸”“怔忡”“胸痹”“真心痛”等范畴。MIRI 的中医病机属“本虚标实”,本虚主要为气虚、阳虚,标实包括痰浊、寒凝、气滞、血瘀等病理因素,通常为虚实交错,相间为病^[18]。《素问·刺法论篇》载:“正气存内,邪不可干。”《素问·评热病论篇》曰:“邪之所凑,其气必虚。”正气亏损是疾病发生的根本条件,邪气侵袭是致病的外在诱因。正气充沛,外邪不

可入里;反之外邪入里,表明正气已虚。而正虚之处,即是容邪之所。心阳不振,正气虚损无以抗邪,心脉痹阻,即胸痹而痛,治当扶正祛邪,病从以顺。

研究表明,中医药可以调控 PI3K/Akt 信号通路,通过抑制心肌细胞凋亡、自噬、氧化应激、炎症、内质网应激以及保护内皮细胞等病理生理过程防治 MIRI^[6]。PI3K/Akt 是 RISK 途径的一条促存活激酶信号通路,既参与介导细胞增殖、生长、存活、代谢等多种细胞生理过程,又可通过抗氧化应激、炎症反应和细胞自噬以及抑制线粒体功能障碍和心肌细胞凋亡达到心肌保护作用^[6]。这种双向调控作用的相通性与中医理论中“扶正祛邪”观念有异曲同工之处。

3 中药单体及复方调控 PI3K/Akt 信号通路治疗 MIRI 的研究进展

目前,中医药治疗 MIRI 逐渐被医学研究者重视。在 PCI 术后患者通过服用中药,可预防血管的再次堵塞和并发症,既减轻患者的经济负担,又改善患者的症状,因而,研制可以改善 PCI 术后损伤的中药有重要的临床应用价值。PI3K/Akt 信号通路在防治 MIRI 过程中对心肌细胞的存活和功能发挥具有重要作用。基于 PI3K/Akt 信号通路探索中药防治 MIRI 的研究,可为 MIRI 的治疗和新药开发提供参考。因此,聚焦 PI3K/Akt 信号通路综述近年来中药单体及复方防治 MIRI 的研究进展。

3.1 中药单体化合物

中药单体是从传统中药材中提取纯化的单一有效成分,更易于标准化和质量控制。在治疗 MIRI 方面具有针对性强、安全性高和可用于个性化医疗等优势。研究发现,可以通过调控 PI3K/Akt 信号通路防治 MIRI 的中药单体,主要有黄酮类、糖苷类、酚类、生物碱类、醌类和苯丙酸类等。详见表 1。

3.1.1 黄酮类 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)是一种抗凋亡蛋白,而 Bcl-2 相关 X 蛋白(B-cell lymphoma-2 related X protein, Bax)则通过增强线粒体释放细胞色素 C(Cyt-C)来诱导细胞凋亡。激活 Akt-1 基因既可以促进抑凋亡基因 Bcl-2 的表达,同时又能抑制促凋亡基因 Bax 的表达^[19-20]。大鼠体内实验研究表明,槲皮素预处理可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路,上调 GSH、SOD、CAT、GSH-Px、GR 的表达和 Bcl-2/Bax 比率,下调 MDA、TNF- α 、CRP 和 IL-1 β 的表达,通过减少氧化应激、抑制炎症反应和细胞凋亡,发挥治疗 MIRI 的作用^[21]。在缺氧和饥

饿等恶劣情况下,机体会促进微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 和自噬相关蛋白 1 苜蓿素-1(Beclin-1)的表达而形成自噬小体。自噬过程中 LC3-I 不断向 LC3-II 转化,所以 LC3-II/LC3-I 和 Beclin-1 随自噬水平升高而不断增加^[22]。葛根素预处理可下调缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)心肌细胞 LC3-II/LC3-I 的比率,通过调控 PI3K/Akt 信号通路抑制自噬对 MIRI 具有保护作用^[23]。柚皮苷预处理能减轻 MIRI 大鼠舒缩功能障碍,可通过调控 PI3K/Akt 信号通路抑制细胞凋亡、氧化应激和自噬来治疗 MIRI^[24]。柚皮素是柚皮苷的主要代谢产物,柚皮素可以通过上调糖尿病 MIRI 大鼠心肌 miR-126-PI3K/Akt 轴来降低心肌酶水平,增加心肌活力,抑制心肌氧化应激损伤,改善心功能^[25]。川陈皮素预处理可显著降低 MIRI 大鼠心肌细胞凋亡数量,上调 p-PI3K 和 p-Akt 的水平,下调 GRP78、Caspase-12 和 CHOP 等内质网应激(ERS)相关信号分子的水平,提示川陈皮素可能通过调控 PI3K/Akt 信号通路干预 ERS 介导的心肌细胞凋亡来缓解 MIRI^[26]。山柰素预处理可通过调控 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路改善心功能,缩小心肌梗死范围^[10]。黄芩苷通过调控 PI3K/Akt 信号通路促进 NO 释放,抑制 MIRI 大鼠心脏微血管内皮细胞坏死,并抑制 RIP1、RIP3、p-MLKL 和 NF- κ B 的信号传导来减轻心肌细胞凋亡和炎症反应^[13,27]。淫羊藿苷是淫羊藿的主要黄酮类化合物,可通过调控 PI3K/Akt 信号通路,显著降低 MIRI 大鼠心肌细胞凋亡、炎症损伤和氧化应激损伤情况^[28]。曲克芦丁通过调节 PI3K/Akt 信号通路减少 MIRI 大鼠心肌梗死面积,抑制炎症反应和心肌细胞凋亡^[29]。6-姜酚预处理可通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制 MIRI 大鼠的心肌凋亡,改善心功能,减少心肌梗死面积^[30]。

3.1.2 糖苷类 三七皂苷 R1 预处理可以通过调节 PI3K/Akt 信号通路,抑制心肌细胞凋亡和炎症反应,降低氧化应激来改善 MIRI^[31]。黄芪甲苷通过激活 PI3K/Akt 信号通路下调 ROS、CK、LDH、Caspase-3 和 Ca²⁺水平,上调 MMP 和 Bcl-2/Bax 比值,抑制 MIRI 大鼠心肌细胞凋亡,减少心律失常的发生率和心肌梗死面积^[32]。人参皂苷 Rb1 可通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制 MIRI 大鼠心肌细胞自噬,提高 H/R 诱导的 H9c2 细胞存活率^[11]。红景天苷预处理可减少 H/R 诱导的 H9c2 心肌细胞凋亡,增强其细胞活力,

显著改善 MIRI 大鼠心功能;此外,该研究还显示,miR-378a-3p 可能通过 IGF1R/PI3K/Akt 信号通路参与红景天苷防治 MIRI 的作用^[33],提示中药可通过 microRNAs 调控 PI3K/Akt 通路干预 MIRI,这或许成为一种新策略。

3.1.3 酚类 在 MIRI 细胞模型实验中,白藜芦醇能显著增强细胞活力,减少心肌酶的释放,提高线粒体抗氧化能力,然而 PI3K 抑制剂可逆转以上作用,提示 PI3K/Akt 通路参与白藜芦醇减轻 MIRI 的作用^[34]。丹参素是丹参的主要活性成分,研究表明丹参素能提高 H9c2 心肌细胞活力,上调 Bcl-2/Bax 比值并下调 Caspase-3 表达,通过激活 PI3K/Akt 和 ERK1/2 信号通路抑制心肌细胞凋亡^[35]。丁香酸预处理显著增加 PI3K、Akt 和 GSK-3 β 的磷酸化水平,上调 Bcl-2/Bax 比率和 Cyt-C 的含量,下调 Caspase-3、Caspase-9 的表达,通过抑制心肌细胞凋亡减轻大鼠 MIRI^[9]。姜黄素预处理能显著缩小 MIRI 大鼠心肌梗死范围,降低心肌酶的漏出及增强心肌细胞抗氧化能力,上调 p-mTOR、p-Akt 表达和 Bcl-2/Bax 比率,姜黄素通过激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制炎症反应、细胞凋亡和氧化应激来保护再灌注期心肌^[36]。虎杖苷可通过激活 PI3K/Akt 信号通路显著改善糖尿病 MIRI 大鼠左心室功能,抑制氧化应激和硝化应激损伤^[37]。丹酚酸 B 可以显著改善 MIRI 大鼠左心室功能,减少心肌梗死范围,减轻炎症反应和细胞凋亡,上调 p-Akt 蛋白的表达,下调 HMGB1 蛋白的表达,表明 PI3K/Akt 信号通路参与丹酚酸 B 改善 MIRI 的作用^[38]。丁香酸预处理可通过 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路减轻线粒体损伤诱导的 MIRI 大鼠心肌细胞凋亡,上调 p-PI3K、p-Akt、p-GSK-3 β 和 Bcl-2 的表达,并下调 Caspase-3、Caspase-9 和 Bax 的表达,表明丁香酸对 MIRI 的保护作用涉及调控 PI3K/Akt 信号通路^[9]。

3.1.4 生物碱 黄连素能防护 MIRI 小鼠心肌损伤,一方面通过调控 NF- κ B 信号通路来抑制炎症反应,另一方面通过调控 PI3K/Akt 信号通路下调 Apaf-1、Caspase-3 和 Caspase-9 的表达,促进 Bad、Bcl-x1 和 p53 蛋白的表达来抑制心肌细胞凋亡^[39]。去甲乌药碱是中药乌头的关键活性成分,去甲乌药碱以 β 2-AR 依赖的方式减轻小鼠 MIRI,促进 p-Akt 的表达,下调心肌细胞 Caspase-3、Caspase-9 的表达,通过 β 2-AR/PI3K/Akt 信号通路抑制心肌细胞凋亡^[40]。内质网(ER)参与蛋白质的生物合成、包封、加工、排泄和运输,MIRI 会引起内质网稳态的破坏,导致蛋白

的合成和组装等过程紊乱。黑胡椒和长胡椒中的活性成分胡椒碱能通过激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制内质网应激导致的细胞凋亡而对 H/R 诱导的心肌细胞起到保护作用,说明了调控内质网应激对防护 MIRI 损伤的重要性,此项研究也为 MIRI 治疗提供新的治疗方向^[41]。

3.1.5 醌类 紫草素是紫草中的活性成分,紫草素预处理能显著上调 H/R 处理的 H9c2 细胞中 p-Akt 和 p-GSK-3 β 的表达,减少 LDH 释放,抑制心肌细胞凋亡并增加心肌细胞活力,这种保护作用涉及 PI3K/Akt 信号通路的参与^[42]。

3.1.6 苯丙酸类 北五味子乙素是中药北五味子的活性成分,北五味子乙素可显著减少 MIRI 大鼠心肌梗死范围,上调 p-Akt 蛋白的表达,下调 Caspase-3 的表达,通过激活 PI3K/Akt 信号通路改善心肌功能^[43]。

3.2 中药复方

中药复方是指将多味中药按照合理配伍和工艺制成的药物。复方不仅结合了多个单体的优势,也可能通过单体间相互作用产生新的药理活性,使其在治疗疾病方面具有更广泛的应用范围。MIRI 的作用机制较为复杂,中药复方更有利于发挥多环节、多通路协同作用的效果。结合 MIRI 本虚标实的病因病机,近年来研究发现,用中药复方治疗 MIRI 的治法主要包括益气通脉法、化痰散结法、理气活血法、益气养阴活血法和回阳固脱法等。详见表 2。

3.2.1 益气通脉法 芪参益气滴丸由降香、丹参、黄芪、三七 4 味药组成,具有活血止痛、益气通脉的功效。虽然在网络药理学研究中,该方治疗 MIRI 的 KEGG 关键通路并未涉及 PI3K/Akt 信号通路^[44];但在何贵新等^[45]的实验研究中,芪参益气滴丸能通过 PI3K/Akt 信号通路,改善 MIRI 巴马小型猪心功能和血流动力学指标,降低血清中心肌酶的漏出情况,从而起到保护心脏作用。通心络胶囊由人参、全蝎、蜈蚣、水蛭、土鳖虫、蝉蜕、冰片等药组成,具有益气活血、通络止痛的作用,临床常用于治疗冠心病心绞痛(心气亏虚、瘀血阻络证);现代药理学研究发现,通心络胶囊能激活 PI3K/Akt 和 ERK1/2 信号通路,上调 MIRI 大鼠心肌 eNOS mRNA 表达情况和 SOD 含量,明显改善心功能,缩小心肌梗死范围^[46]。

3.2.2 化痰散结法 栝楼薤白半夏汤是用于治疗胸痹心痛的古方,由薤白、栝楼、半夏 3 味药组成,具有祛痰宽胸、通阳散结的功效。石月萍等^[47]研究发现,栝楼薤白半夏汤预处理能激活 PI3K/Akt 信号通路,

表 1 中药单体化合物基于 PI3K/Akt 信号通路防治 MIRI 的研究情况

中药单体	单体成分类别	中药来源	作用靶点	作用机制	参考文献
槲皮素	黄酮类	槐花	GSH ↑、SOD ↑、CAT ↑、GSH-Px ↑、GR ↑、Bcl-2/Bax ↑ MDA ↓、TNF-α ↓、CRP ↓、IL-1β ↓	抑制氧化应激、炎症反应和细胞凋亡	[21]
葛根素	黄酮类	葛根	LC3-II/LC3-I ↓、p62 ↑	抑制细胞自噬	[23]
柚皮苷	黄酮类	枳壳	SOD ↑、Bcl-2 ↑、LC3B-II/LC3B-I ↓、Beclin-1 ↓、 TNF-α ↓、IL-1β ↓、IL-6 ↓、MDA ↓、Caspase-3 ↓	抑制细胞凋亡、氧化应激、炎症反应、自噬	[24]
柚皮素	黄酮类	枳壳	GSH-Px ↑、SOD ↑、miR-126-PI3K/Akt ↑、MDA ↓、8-OH-dG ↓	抑制氧化应激	[25]
川陈皮素	黄酮类	枳壳	GRP78 ↓、Caspase-12 ↓、CHOP ↓	抑制细胞凋亡	[26]
山柰素	黄酮类	山柰	p-Akt ↑、p-GSK-3β ↑、SOD ↑、TNF-α ↓、IL-6 ↓、 CRP ↓、MDA ↓、ROS ↓、Nrf2 ↓、Caspase-3 ↓	抑制氧化应激、炎症反应和细胞凋亡	[10]
黄芩苷	黄酮类	黄芩	IL-10 ↑、NO ↑、cGMP ↑、RIP1 ↓、RIP3 ↓、p-MLKL ↓ p65 ↓、TNF-α ↓、IL-1B ↓、IL-6 ↓、IL-8 ↓、Caspase-3 ↓ Bax/Bcl-2 ↓	保护内皮细胞、抑制细胞凋亡、炎症反应	[13,27]
淫羊藿苷	黄酮类	淫羊藿	SOD ↑、IL-10 ↑、TNF-α ↓、MDA ↓、gp91phox ↓、 PTEN ↓	抑制细胞凋亡、炎症反应和氧化应激	[28]
曲克芦丁	黄酮类	槐花	p-Akt ↑、TNF-α ↓、CRP ↓、IL-1β ↓、IL-10 ↓、Bax ↓、 Caspase-3 ↓、ICAM-1 ↓	抑制细胞凋亡和炎症反应	[29]
6-姜酚	黄酮类	生姜	PI3K ↑、p-Akt ↑、Akt ↑、Caspase-3 ↓	抑制细胞凋亡	[30]
三七皂苷 R1	糖苷类	三七	Bcl-2/Bax ↑、SOD ↑、Caspase-3 ↓、IL-1β ↓、IL-18 ↓、 TNF-α ↓、MDA ↓	抑制细胞凋亡、炎症反应和氧化应激	[31]
黄芪甲苷	糖苷类	黄芪	ROS ↓、CK ↓、LDH ↓、Caspase-3 ↓、Ca ²⁺ ↓、p-PI3K ↑ p-Akt ↑、p-GSK-3β ↑、MMP ↑、Bcl-2/Bax ↑	抑制细胞凋亡和氧化应激、改善线粒体功能	[32]
人参皂苷 Rb1	糖苷类	人参	Bcl-2/Bax ↑、Caspase-3 ↓、Beclin-1 ↓、LC3-II ↓、 p62 ↓、IL-1β ↓、IL-6 ↓、TNF-α ↓	抑制细胞自噬、炎症反应	[11]
红景天苷	糖苷类	红景天	Bcl-2/Bax ↑、Caspase-3 ↓、IGF1R ↓	抑制细胞凋亡	[33]
白藜芦醇	酚类	虎杖	SOD ↑、MDA ↓	抑制氧化应激	[34]
丹参素	酚类	丹参	Bcl-2/Bax ↑、Caspase-3 ↓	抑制细胞凋亡	[35]
丁香酸	酚类	板蓝根	p-PI3K ↑、p-Akt ↑、p-GSK-3β ↑、Bcl-2/Bax ↑、 Caspase-3 ↓、Caspase-9 ↓	抑制细胞凋亡	[9]
姜黄素	酚类	姜黄	p-mTOR ↑、p-Akt ↑、Bcl-2/Bax ↑、NO ↑、SOD ↑、 GSH ↑、MDA ↓	抑制氧化应激、炎症反应和细胞凋亡	[36]
虎杖苷	酚类	虎杖	SOD ↑、p-eNOS/eNOS ↑、MDA ↓、gp91phox ↓、iNOS ↓	抑制氧化应激、硝化应激	[37]
丹酚酸 B	酚类	丹参	p-Akt ↑、Bcl-2/Bax ↑、TNF-α ↓、IL-18 ↓、IL-1B ↓、 HMGB1 ↓、TLR4 ↓	抑制炎症反应和细胞凋亡	[38]
黄连素	生物碱	黄连	Bad ↑、Bcl-xl ↑、p53 ↑、PI3K ↑、Akt ↑、HMGB1 ↓、 CRP ↓、NF-κB ↓、p65 ↓、IKK-β ↓、IκBα ↓、IL-6 ↓、 IL-10 ↓、Apaf-1 ↓、Caspase-3 ↓、Caspase-9 ↓	抑制炎症反应和细胞凋亡	[39]
去甲乌药碱	生物碱	乌头	p-Akt ↑、Caspase-3 ↓、Caspase-9 ↓	抑制细胞凋亡	[40]
胡椒碱	生物碱	黑胡椒	p-PI3K ↑、p-Akt ↑、GRP78 ↓、CHOP ↓、Caspase-12 ↓	抑制内质网应激	[41]
紫草素	醌类	紫草	p-Akt ↑、p-GSK-3β ↑、Bcl-2/Bax ↑、Caspase-3 ↓、 ROS ↓、cytochrome C ↓	抑制氧化应激、细胞凋亡和线粒体功能障碍	[42]
北五味子乙素	苯丙酸类	北五味子	p-Akt ↑、Bcl-2/Bax ↑、Caspase-3 ↓	抑制细胞凋亡	[43]

上调心肌组织中Bcl-2/Bax 比率,抑制心肌细胞凋亡,从而减少 MIRI 大鼠心肌酶的漏出情况,提示栝楼薤白半夏汤可以通过 PI3K/Akt 信号通路抑制细

胞凋亡发挥心肌保护作用。小陷胸汤由瓜蒌、半夏、黄连 3 味药组成,具有宽胸散结、清热化痰的功效。网络药理学预测结果表明,小陷胸汤可能通过激活

表2 中药复方基于PI3K/Akt信号通路防治MIRI的研究情况

中药复方	治法	组成	作用靶点	作用机制	参考文献
芪参益气滴丸	益气通脉法	降香、丹参、黄芪、三七	p-Akt ↑、cTnT ↓、AST ↓、CRP ↓	抑制氧化应激反应、改善心肌微循环、保护线粒体超结构	[45]
通心络胶囊	益气通脉法	人参、全蝎、蜈蚣、水蛭、土鳖虫、蝉蜕、冰片等	eNOS mRNA ↑、SOD ↑、iNOS mRNA ↓、MDA ↓	抑制氧化应激	[46]
栝楼薤白半夏汤	化痰散结法	薤白、栝楼、半夏	p-Akt ↑、Bcl-2/Bax ↑	抑制细胞凋亡	[47]
小陷胸汤	化痰散结法	瓜蒌、半夏、黄连	Akt-1、MMP-9、IL-1B、EGF	抑制氧化应激、细胞凋亡	[48]
黄连温胆汤	化痰散结法	黄连、半夏、枳实、竹茹、茯苓、陈皮、生姜、炙甘草、大枣	SOD ↑、Bcl-2/Bax ↑、p-PI3K ↑、ROS ↓、MDA ↓	抑制氧化应激、细胞凋亡	[49]
冠心丹参方	理气活血法	降香油、丹参、三七	ERβ ↑、p-PI3K ↑、p-Akt ↑	改善心室重构	[50]
复方丹参滴丸	理气活血法	冰片、丹参、三七	SOD ↑、NO ↑、Bcl-2 ↑、Caspase-3 ↓	抑制细胞凋亡、炎症反应	[51, 52]
黄蛭口服液	理气活血法	大黄、水蛭、牛蒡子	ALB、Akt-1、TNF、CASP3、JUN	抑制细胞凋亡、炎症反应	[53]
理气活血滴丸	理气活血法	薤白、大果木姜子、川芎、冰片	SOD ↑、CAT ↑、MDA ↓、TNF-α ↓	抑制氧化应激、炎症反应	[54]
活血解毒方	理气活血法	芍药、女贞子、黄连	p-mTOR ↑、p-Akt ↑、LC3-I/LC3-II ↑	抑制细胞自噬	[55]
参麦注射液和丹参注射液	益气养阴活血法	红参、麦冬、丹参	p-Akt ↑、p-GSK-3β ↑、抑制 m PTP 开放	抑制氧化应激、细胞凋亡	[56, 57]
干姜附子汤	回阳固脱法	干姜、附子	SOD ↑、Na ⁺ -K ⁺ -ATP ↑、Bcl-2/Bax ↑、MDA ↓	抑制氧化应激、细胞凋亡	[58]
参附注射液	回阳固脱法	红参、附片	SOD ↑、p62 ↑、p-Akt/Akt ↑、p-PI3K/PI3 ↑、p-mTOR/mTOR ↑、MDA ↓、TNF-α ↓、IL-6 ↓、IL-1B ↓、LC3-II/LC3-I ↓、Beclin-1 ↓	抑制细胞自噬、氧化应激、炎症反应	[59]

Akt-1、MMP-9、IL-1B等多靶点和调控PI3K/Akt、IL-17等多条通路防治MIRI^[48]。黄连温胆汤由黄连、半夏、枳实等中药组成,具有清热燥湿、理气化痰的功效。黄连温胆汤能提高缺氧复氧诱导的H9c2细胞SOD活性,上调p-PI3K和p-Akt的表达和Bcl-2/Bax比率,下调ROS和MDA含量,通过激活PI3K/Akt信号通路减轻MIRI^[49]。

3.2.3 理气活血法 冠心丹参方由降香油、三七、丹参3味药组成,具有活血化瘀,理气止痛的功效,是临床用于治疗冠心病、心绞痛和动脉粥样硬化等心脏疾病的常用中药复方制剂。冠心丹参方可以上调雌激素受体β的表达,通过PI3K/Akt信号通路改善MIRI诱导的心室重塑^[50]。复方丹参滴丸由冰片、丹参、三七3味药组成,具有理气止痛、活血化瘀的功效。QIN等^[51]研究发现,复方丹参滴丸通过调控PI3K/Akt信号通路显著上调心肌组织中p-eNOS、Bcl-2蛋白的表达,下调MDA水平和Caspase-3蛋白表达,抑制心肌细胞凋亡,改善心肌梗死范围。此外,复方丹参滴丸可以通过多组分协同作用同时调

节MAPK、PI3K/Akt和PPAR信号通路,发挥保护心肌损伤、抑制心肌细胞凋亡、改善炎症损伤的作用^[52]。黄蛭口服液由大黄、水蛭、牛蒡子组成,具有行气化浊、活血化瘀的功效。李建功等^[53]通过网络药理学和分子对接研究发现,黄蛭口服液主要通过调控Akt-1、JUN、TNF等关键靶点,调节PI3K/Akt信号通路、TNF信号通路和HIF-1信号通路等多通路治疗MIRI。理气活血滴丸由大果木姜子、薤白、川芎、冰片4味药组成,具有温阳宽胸、理气活血的功效。研究发现,理气活血滴丸通过激活PI3K/Akt/GSK-3β信号通路减轻MIRI大鼠的心肌损伤,减轻氧化应激损伤,降低炎症反应^[54]。活血解毒方由芍药、女贞子和黄连组成,在我国广泛用于治疗缺血性心脏病。活血解毒方预处理通过上调p-mTOR、p-Akt、Bcl-2、p62和LC3-I/LC3-II比率,下调Beclin-1表达,激活PI3K/Akt/mTOR信号通路减少细胞自噬来改善MIRI^[55]。

3.2.4 益气养阴活血法 益气养阴活血法是参麦注射液和丹参注射液联合应用的治疗方法,具有益气养阴、活血化瘀的功效,临床常用于治疗冠心病、

MIRI、心力衰竭等心血管疾病。线粒体膜通透性转换孔(mPTP)与细胞的生存,凋亡以及活性氧的产生等密切相关。正常情况下,mPTP处于关闭状态,心肌缺血再灌注后,线粒体钙超载及氧化应激反应等会导致mPTP的开放,进而造成严重的心肌损伤。李玉红等^[56]研究表明,益气养阴活血方预处理能激活PI3K/Akt和ERK1/2信号通路,抑制mPTP的开放,减少大鼠离体心脏MIRI的心肌梗死范围。此外,益气养阴活血疗法也能通过这两条通路减少mPTP的开放,抑制ROS过度产生和钙超载,对H/R离体大鼠心肌细胞起到保护作用^[57]。

3.2.5 回阳固脱法 干姜附子汤由干姜和附子两味药组成,在四逆汤方中去掉和缓药性的甘草,回阳救逆之效更速,已广泛应用于心血管疾病。网络药理学研究结果显示,Akt-1、IL-6、TNF、MAPK-3和TP-53是干姜附子汤治疗MIRI的核心靶点,PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路是其发挥作用的重要靶标^[58]。体外验证实验表明,干姜附子汤预处理通过增加SOD、Na⁺-K⁺-ATP和Ca²⁺-Mg²⁺-ATP的活性并降低MDA含量,明显上调了Bcl-2/Bax比率,显著提高H/R损伤的H9c2细胞存活率,降低细胞凋亡率;在体实验研究显示,干姜附子汤预处理可以通过PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路显著减少MIRI大鼠心肌梗死面积,改善心肌组织的病理学损伤和线粒体肿胀程度,降低心肌细胞凋亡率。这些结果均证实,干姜附子汤通过激活PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路以减少线粒体缺氧损伤和心肌细胞凋亡来发挥治疗MIRI的作用^[58]。参附注射液由红参和附片两味药组成,具有回阳益气固脱的功效。贾合磊等^[59]利用MIRI模型大鼠和细胞实验研究发现,参附注射液预处理可以通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路上调p62蛋白的表达并下调LC3-II/LC3-I比率和Beclin-1的表达,抑制自噬小体的形成,来调控自噬途径,降低MIRI大鼠血清中心肌酶的漏出情况,减少心肌梗死范围,改善MIRI损伤。

4 小结

综上所述,PI3K/Akt信号通路是中药单体和复方防治MIRI的重要通路,并且针对MIRI的不同证型的中药方剂均与调控PI3K/Akt信号通路有密切关系。在再灌注期间激活PI3K/Akt信号通路,一方面参与介导心肌细胞的增殖、生长、存活等正常代谢过程,调节心肌内环境稳态,与中医学的

“扶正”观念契合;另一方面抑制心肌细胞凋亡、氧化应激损伤和自噬,与中医“祛邪”的观点相符,发挥着双向调控作用。PI3K/Akt信号通路通过这种“扶正祛邪”的双向调控作用,对MIRI提供强大的心肌保护作用。

另外,在既往中医药防治MIRI的研究中,发现PI3K/Akt与ERK1/2、NF- κ B、MAPK、PPAR等通路存在协同作用关系。在今后的研究中可多思考以下问题:(1)中药具有多靶点、多通路协同作用的特点,PI3K/Akt在其他通路中的串扰影响和与其他通路协同治疗MIRI的研究有待进一步挖掘。(2)以PI3K/Akt信号通路为切入点,探索中西医结合防治MIRI的新思路。(3)PI3K/Akt信号通路同样是MIRI内源性保护机制的关键通路,中医药联合内源性保护策略可能为防治MIRI提供重要方案。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2022概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [2] REED G W, ROSSI J E, CANNON C P. Acute myocardial infarction[J]. Lancet, 2017, 389(10065): 197-210.
- [3] ALGOET M, JANSSENS S, HIMMELREICH U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation[J]. Trends in Cardiovascular Medicine, 2023, 33(6): 357-366.
- [4] DU J, LI Y L, ZHAO W. Autophagy and myocardial ischemia[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2020, 1207: 217-222.
- [5] SHANMUGAM K, BOOVARAHAN S R, PREM P, et al. Fisetin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by activating the reperfusion injury salvage kinase (RISK) signaling pathway[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 566470.
- [6] DENG R M, ZHOU J. The role of PI3K/AKT signaling pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. International Immunopharmacology, 2023, 123: 110714.
- [7] BURKE J E, WILLIAMS R L. Synergy in activating class I PI3Ks[J]. Trends in Biochemical Sciences, 2015, 40(2): 88-100.
- [8] RISSO G, BLAUSTEIN M, POZZI B, et al. Akt/PKB: One kinase, many modifications[J]. The Biochemical Journal, 2015, 468(2): 203-214.
- [9] LIU G, ZHANG B F, HU Q, et al. Syringic acid mitigates myocardial ischemia reperfusion injury by activating the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 531(2): 242-249.
- [10] WANG D, ZHANG X J, LI D F, et al. Kaempferide protects against myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of the PI3K/akt/GSK-3 β pathway[J]. Mediators of Inflammation,

- 2017, 2017: 5278218.
- [11] QIN G W, LU P, PENG L, et al. Ginsenoside Rb1 inhibits cardiomyocyte autophagy via PI3K/akt/mTOR signaling pathway and reduces myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2021, 49(8): 1913–1927.
- [12] CHEN L Y, LIU P, FENG X, et al. Salidroside suppressing LPS-induced myocardial injury by inhibiting ROS-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway in vitro and in vivo[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2017, 21(12): 3178–3189.
- [13] LUAN Y, SUN C, WANG J, et al. Baicalin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury through Akt/NF- κ B pathway[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, 120(3): 3212–3219.
- [14] LI C Z, SU Z P, GE L Q, et al. Cardioprotection of hydralazine against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. European Journal of Pharmacology, 2020, 869: 172850.
- [15] WU Q L, LIU F F, SHEN T, et al. Multiple pathways are responsible to the inhibitory effect of butorphanol on OGD/R-induced apoptosis in AC16 cardiomyocytes[J]. Journal of Applied Toxicology, 2022, 42(5): 830–840.
- [16] TENG H B, WU D, LU L, et al. Design and synthesis of 3, 4-seco-lupane triterpene derivatives to resist myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction via the PI3K/AKT/HIF-1 α axis[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023, 167: 115452.
- [17] YU Z P, YU H Q, LI J, et al. Troxerutin attenuates oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced oxidative stress and inflammation by enhancing the PI3K/AKT/HIF-1 α signaling pathway in H9c2 cardiomyocytes[J]. Molecular Medicine Reports, 2020, 22(2): 1351–1361.
- [18] 曹 蛟, 张舒惠, 刘建和. 从中医“阳气亏虚, 痰瘀内阻”理论探讨中医药防治心肌缺血再灌注损伤的机制[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2021, 23(2): 510–515.
- [19] AAMAZADEH F, OSTADRAHIMI A, RAHBAR SAADAT Y, et al. Bitter apricot ethanolic extract induces apoptosis through increasing expression of Bax/Bcl-2 ratio and caspase-3 in PANC-1 pancreatic cancer cells[J]. Molecular Biology Reports, 2020, 47(3): 1895–1904.
- [20] LIN H, WU T R, PENG L J, et al. Lnc-MAP6-1: 3 knock-down inhibits osteosarcoma progression by modulating Bax/Bcl-2 and Wnt/ β -catenin pathways[J]. International Journal of Medical Sciences, 2020, 17(15): 2248–2256.
- [21] LIU H, GUO X L, CHU Y, et al. Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti-myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats[J]. Gene, 2014, 545(1): 149–155.
- [22] 陈 娟, 姬晓航, 王蒙蒙, 等. 参附注射液通过调控 PI3K-AKT 通路对 LPS 诱导的小鼠肺上皮细胞自噬与凋亡的影响[J]. 中药材, 2023, 46(10): 2566–2572.
- [23] TANG H X, SONG X D, LING Y N, et al. Puerarin attenuates myocardial hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting autophagy via the Akt signaling pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 15(6): 3747–3754.
- [24] LI F W, ZHAN Z J, QIAN J, et al. Naringin attenuates rat myocardial ischemia/reperfusion injury via PI3K/Akt pathway-mediated inhibition of apoptosis, oxidative stress and autophagy[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 22(2): 811.
- [25] LI S H, WANG M S, KE W L, et al. Naringenin alleviates myocardial ischemia reperfusion injury by enhancing the myocardial miR-126-PI3K/AKT axis in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 22(2): 810.
- [26] ZHANG B F, JIANG H, CHEN J, et al. Nobiletin ameliorates myocardial ischemia and reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis through regulation of the PI3K/AKT signal pathway[J]. International Immunopharmacology, 2019, 73: 98–107.
- [27] BAI J N, WANG Q C, QI J X, et al. Promoting effect of baicalin on nitric oxide production in CMECs via activating the PI3K-AKT-eNOS pathway attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Phytomedicine, 2019, 63: 153035.
- [28] ZHANG W, XING B C, YANG L L, et al. Icaritin attenuates myocardial ischemia and reperfusion injury via anti-inflammatory and anti-oxidative stress effects in rats[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2015, 43(6): 1083–1097.
- [29] SHU L L, ZHANG W Z, HUANG C, et al. Troxerutin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via PI3k/akt pathway in rats[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2017, 44(5): 1939–1948.
- [30] LV X W, XU T T, WU Q, et al. 6-gingerol activates PI3K/akt and inhibits apoptosis to attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM, 2018, 2018: 9024034.
- [31] 周 伟, 刘志刚. 三七皂苷 R1 预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及相关机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2589–2592.
- [32] CHEN L, CHEN X Y, WANG Q L, et al. Astragaloside IV Derivative (LS-102) Alleviated Myocardial Ischemia Reperfusion Injury by Inhibiting Drp1^{Ser616} Phosphorylation-Mediated Mitochondrial Fission[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 1083.
- [33] YAN T X, LI X, NIAN T T, et al. Salidroside inhibits ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis by targeting mir-378a-3p via the Igf1r/PI3k/akt signaling pathway[J]. Transplantation Proceedings, 2022, 54(7): 1970–1983.
- [34] YU D M, XIONG J X, GAO Y Z, et al. Resveratrol activates PI3K/AKT to reduce myocardial cell apoptosis and mitochondrial oxidative damage caused by myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Acta Histochemica, 2021, 123(5): 151739.
- [35] YIN Y, GUAN Y, DUAN J L, et al. Cardioprotective effect of Danshensu against myocardial ischemia/reperfusion injury and inhibits apoptosis of H9c2 cardiomyocytes via Akt and ERK1/2

- phosphorylation[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2013, 699(1/2/3): 219–226.
- [36] WU H J, ZHANG K, MA J J, et al. Mechanism of curcumin against myocardial ischaemia–reperfusion injury based on the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2021, 25(17): 5490–5499.
- [37] YU L M, LI Z, DONG X, et al. Polydatin protects diabetic heart against ischemia–reperfusion injury via Notch1/Hes1–mediated activation of pten/akt signaling[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 2018: 2750695.
- [38] LIU H Q, LIU W, QIU H L, et al. Salvianolic acid B protects against myocardial ischaemia–reperfusion injury in rats via inhibiting high mobility group box 1 protein expression through the PI3K/Akt signalling pathway[J]. *Naunyn–Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology*, 2020, 393(8): 1527–1539.
- [39] WANG L X, MA H, XUE Y, et al. Berberine inhibits the ischemia–reperfusion injury induced inflammatory response and apoptosis of myocardial cells through the phosphoinositide 3–kinase/RAC- α serine/threonine–protein kinase and nuclear factor- κ B signaling pathways[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 15(2): 1225–1232.
- [40] WU M P, ZHANG Y S, ZHOU Q M, et al. Higenamine protects ischemia/reperfusion induced cardiac injury and myocyte apoptosis through activation of β 2–AR/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Pharmacological Research*, 2016, 104: 115–123.
- [41] LI Y P, CHEN Z, CAI Y H. Piperine protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 21(4): 374.
- [42] WANG S, ZHU Y F, QIU R X. Shikonin protects H9c2 cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury through activation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 104: 712–717.
- [43] ZHAO X Y, XIANG Y J, CAI C H, et al. Schisandrin B protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via the PI3K/Akt pathway in rats[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(1): 556–561.
- [44] 王建茹, 朱明军, 王永霞, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨芪参益气滴丸改善心肌缺血再灌注损伤的潜在分子机制[J]. *中医学报*, 2021, 36(7): 1537–1544.
- [45] 何贵新, 肖婷, 秦伟彬, 等. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨芪参益气滴丸改善心肌缺血再灌注损伤的实验研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(9): 762–768.
- [46] 李菊香, 万磊, 夏子荣, 等. 通心络胶囊对大鼠急性缺血再灌注损伤心肌的保护作用及信号转导[J]. *中成药*, 2010, 32(4): 562–565.
- [47] 石月萍, 杨关林. 栝楼薤白半夏汤预处理保护缺血再灌注大鼠心肌 PI3K/Akt 通路机制[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(7): 906–908, 921.
- [48] 王路瑶, 张露苗, 李俊楠, 等. 基于网络药理学和分子对接技术分析小陷胸汤抗心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. *国际中医中药杂志*, 2021, 43(11): 1116–1123.
- [49] 王琪, 吴限, 刘丰, 等. 黄连温胆汤通过 PI3K/Akt 通路对缺氧复氧诱导心肌细胞损伤作用机制[J]. *陕西中医*, 2023, 44(7): 859–863.
- [50] DENG X H, XING X Y, SUN G B, et al. Guanxin Danshen formulation protects against myocardial ischemia reperfusion injury–induced left ventricular remodeling by upregulating estrogen receptor β [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2017, 8: 777.
- [51] QIN R N, LIN J, LI C Y, et al. Study of the protective mechanisms of Compound Danshen Tablet (Fufang Danshen Pian) against myocardial ischemia/reperfusion injury via the Akt–eNOS signaling pathway in rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, 156: 190–198.
- [52] LEI W, LI X, LI L, et al. Compound Danshen Dripping Pill ameliorates post ischemic myocardial inflammation through synergistically regulating MAPK, PI3K/AKT and PPAR signaling pathways[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 281: 114438.
- [53] 李建功, 麦喆研, 李雪山, 等. 基于网络药理学的黄蛭口服液治疗心肌缺血再灌注损伤机制研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(9): 1366–1370.
- [54] ZHAN J Y, ZHANG Y, ZHONG X, et al. Liqi Huoxue dripping pill protects against myocardial ischemia–reperfusion injury via the PI3K/Akt/GSK–3 β signaling pathway in rats[J]. *Traditional Medicine Research*, 2023, 8(4): 21.
- [55] LONG L Z, YU Z K, CHEN S J, et al. Pretreatment of Huoxue Jiedu formula ameliorates myocardial ischaemia/reperfusion injury by decreasing autophagy via activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 608790.
- [56] 李玉红, 李妍妍, 樊官伟, 等. 益气养阴活血中药减轻大鼠离体心脏缺血再灌注损伤作用研究[J]. *中草药*, 2016, 47(2): 281–289.
- [57] LI L, SHA Z M, WANG Y Y, et al. Pre–treatment with a combination of Shenmai and Danshen injection protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation– and H₂O₂–induced injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 17(6): 4643–4652.
- [58] XIE F, WU Y Y, DUAN G J, et al. Anti–myocardial ischemia reperfusion injury mechanism of dried ginger–aconite decoction based on network pharmacology[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 609702.
- [59] 贾合磊, 卢长青, 王娟, 等. 参附注射液通过调控自噬减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(18): 2213–2220.